

Na-2979

# Ueber die physiologische Wirkung des Kupfers.

## INAUGURAL-DISSERTATION WELCHE ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE IN DER MEDICIN UND CHIRURGIE MIT ZUSTIMMUNG DER MEDICINISCHEN FACULTÄT DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 19. MAI 1896  
NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN  
ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

**Arnold Koldewey**  
aus Wolfenbüttel.

### OPPONENTEN:

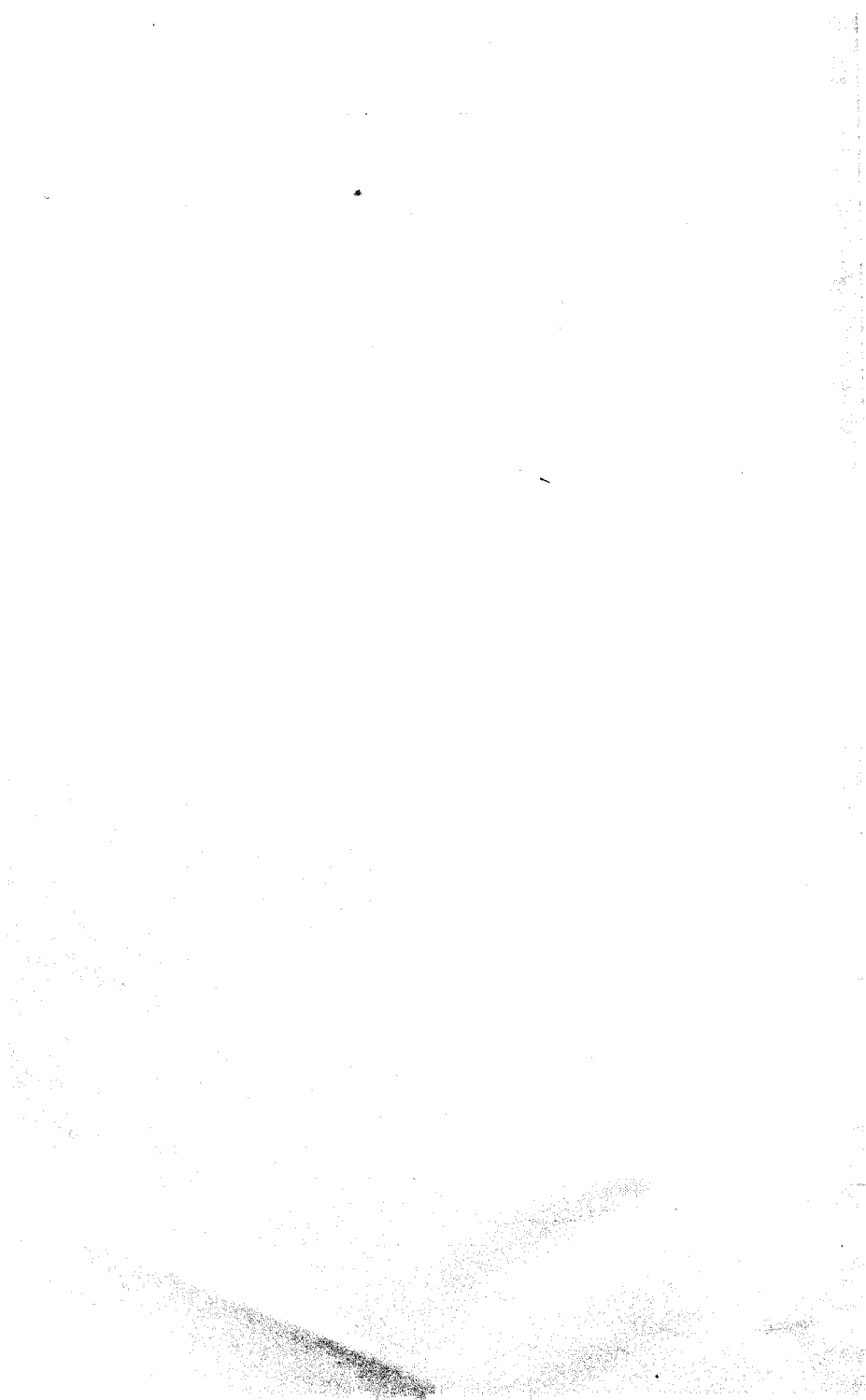
Herr Dr. med. Berghaus.  
„ Dr. med. Fischer.  
„ Drd. med. Nehring.



BERLIN.

C. VOGTS BUCHDRUCKEREI (Dr. E. EBERING)  
Linkstrasse 16.

2979



**UB Braunschweig**

**84**



**10224-215-1**

---

**Meinen teuren Eltern**

**in Liebe und Dankbarkeit**

**gewidmet.**



**W**ährend viele experimentelle Erfahrungen der Neuzeit einerelative Unschädlichkeit des Kupfers bewiesen haben, enthält andererseits die Litteratur bis in die neueste Zeit Berichte über schwerste akute Vergiftungen durch verhältnismässig geringfügige Kupferdosen. Eine entsprechende Unsicherheit tritt deshalb auch in den gerichtsärztlichen Gutachten über die Giftigkeit des Kupfers immer wieder zu Tage.

Dass durch Kupfervitriol, salpetersaure- und Chloridverbindungen und andere lösliche Kupferpräparate, wenn sie in grossen Mengen mit dem Körper in Berührung gebracht werden, starke Reizungen und Entzündungen dieses oder jenes Organes zu Stande kommen können, darf im Angesichte der zahlreichen Experimente an Tieren, welche zur Kontrolle der klinischen Beobachtung ausgeführt wurden, nicht wohl bezweifelt werden. Anders verhält es sich mit den Funktionsstörungen und Krankheiten, welche bei den mit Kupfer und Kupferpräparaten umgehenden Metallurgen, Technikern und Professionisten manchmal vorkommen. Diese Leiden sind noch weit davon entfernt, als Affektionen, hervorgerufen durch chemisch reine, wenigstens bleifreie Kupferpräparate sichergestellt zu sein, und somit darf man sich nicht wundern, wenn dieselben von dem einen Arzte als Kupferkrankheiten in Anspruch genommen werden, während andere Aerzte darin Bleikrankheiten zu erkennen glauben und von einer Kupferintoxikation als Analogon zur Bleivergiftung nichts wissen wollen.

Seit langer Zeit wurde das Kupfer allgemein für eins der giftigsten Metalle gehalten und infolgedessen oft lächerlich kleinen Dosen Kupfers Gesundheitsschädigungen und Todesfälle zugeschrieben, wenn sich im Erbrochenen oder im Mageninhalt Spuren dieses Metalles auffinden liessen. Erst als es gelang, die Existenz und die Wirkung der verschiedenen Mikroorganismen und ihrer Zersetzungsprodukte nachzuweisen, kam man zur Annahme, dass es sich bei den tötlichen Erkrankungen, die, nach Einnahme

von kupferhaltigen Suppen und Ragouts entstanden, der Wirkung dieses Metalles zugeschrieben wurden, wahrscheinlich um Vergiftungen durch Ptomaine gehandelt hatte.

Das Kupfer gerät in die Nahrungsmittel einmal durch absichtlichen Zusatz von Kupfersalzen zu Gemüsen behufs Grünfärbung — *reverdissage* —, sodann zu Mehl, um seine Backfähigkeit zu erhöhen, besonders auch um schlecht gewordenes Mehl noch benutzen zu können. Durch Nachlässigkeit kommt Kupfer in Speisen (fette und saure) und besonders Getränke (Wein, Essig u. s. w.), wenn dieselben in reinen Kupfer- oder Messinggefäßen längere Zeit nach dem Kochen stehen, oder wenn die Gefäße vor der Benutzung nicht genügend gereinigt, grüspanhaltig sind.

Bislang galt es für ausserordentlich schädlich, den eingemachten Bohnen, Gurken etc. durch Kochen in kupfernen Gefäßen eine lebhaftere Farbe zu geben. Schneider (Ueber die Gifte. Tübingen 1821) sagt hierüber: „Eine ebenso strafbare, als von mehreren, namentlich den Holländern im grossen betriebene Kupfervergiftung ist: wenn Gurken und ähnliche Früchte mit Essig in kupfernen Gefäßen eingelegt werden, um dadurch ein lebendigeres Grün und schöneres Aussehen zu geben.“

In der Toxikologie von Falck finden wir: „Sehr häufig gelangt Kupfer in die Nahrungsmittel durch Benutzung von Kupfergefäßen. Bedeutend wird der Kupfergehalt, sobald saure Flüssigkeiten (Essig, saure Früchte, Citronensaft, Wein) in Kupfergefäßen aufbewahrt werden. Die Benutzung schlecht verzinnter Kochgeschirre hat schon oft das Leben bedroht und vernichtet; auch Fette und Oele wirken dabei unter Bildung von fettsaurem Kupfer lösend und somit schädlich.“

Kobert (Kompendium der praktischen Toxikologie) bemerkt in seiner Toxikologie als Ursache zahlreicher Vergiftungen, dass „man saure Speisen, säuerliche Früchte, fette oder gesalzene Speisen in kupfernen Geschirren kocht oder stehen lässt, wodurch sich essigsaure, milchsaure, apfelsaure etc. Salze, fettsaure Metallverbindungen und Chlorkupfer bilden können.“

Seidel (Die Vergiftungen in gerichtsärztlicher Beziehung. 1882) schreibt über die Vergiftungen durch Kupfer: „Durch Berührung mit allen Pflanzen- und Fettsäuren bei Zutritt des Sauerstoffs der atmosphärischen Luft bilden sich, nicht während des Kochens, wohl aber bei dem Stehenbleiben der Speisen, bei Aufbewahrung von Getränken in diesen

Geschirren Kupfersalze, die, wie das essigsäure Kupfer, schwere, selbst tödtliche Vergiftungen zur Folge haben können.“

Lewin (Lehrbuch der Toxikologie) erwähnt als Ursache einer Vergiftung durch Zufall: „In letzterer Beziehung ist der Genuss von sauren oder fetten Speisen, die durch Kochen und Stehenbleiben in kupfernen oder schlecht verzinnnten Kupfergefässen das Metall in einer resorptionsfähigen Form aufgenommen haben, zu erwähnen. Die Furcht vor dem Genusse solcher kupferhaltigen Speisen ist sehr übertrieben, andererseits dagegen ein derartiger Einfluss des Kupfers ganz geleugnet worden. Zweifellos können jedoch auf diese Weise bei gewissen Individuen, wenn auch leichte und vorübergehende, doch immer unangenehme Alterationen des Wohlbefindens herbeigeführt werden.“

Bedeutend grössere Mengen Kupfers gelangen mit dem Brote in den Verdauungstraktus, indem entweder das Kupfer von vornherein im Getreide enthalten war, oder indem die Bäcker dem weniger guten Mehle Kupfervitriol hinzusetzten, um es zum Backen geeigneter zu machen.

Den Grund, warum die Bäcker das Kupfervitriol beim Backen verwenden, sieht de Midder darin, dass die Brotbereitung leichter von Statten geht, Kruste und Krume schöner werden, und man infolgedessen sowohl mittelmässiges, gemischtes Mehl, als auch einen wenig frischen und guten Sauerteig ohne Nachteil verarbeiten kann. Namentlich geht der Teig leichter und schöner auf, wie er es sonst bei guten Materialien thut. Diese Wirkung erhält man am vollständigsten, wenn man 1 Teil Kupfervitriol auf 30—150 Tausendteile Teig nimmt. Wenn man mehr nimmt, etwa 1:8000 (0,5 g auf 1 kg Brot), so wird die Gährung beeinträchtigt und das Brot bekommt eine blaugrüne Farbe.

Nach Seidel (Die Vergiftungen in gerichtsärztlicher Beziehung) und Lewin (Lehrbuch der Toxikologie) wird Kupfervitriol zugesetzt, nicht nur um verdorbenes Mehl noch verwendbar, sondern auch um es schwerer zu machen, da mehr Wasser zurückgehalten wird.

Bei der Beurteilung der Gesundheitsschädlichkeit der verwendeten Kupfermenge weist de Midder auf das geringe Quantum des verwendeten Kupfervitriols hin. Er rechnet auf den Teig zu 100 Broten à 1 kg ein Liqueurglas (etwa 15 cbcm) voll einer Lösung, die aus 30 g Kupfervitriol und

1 l. Wasser hergestellt ist. Der Ansicht de Midders schloss sich Van de Berghe (Bull. de l'Académie de Méd. de Gand. 1881) an; jedoch will er die Möglichkeit einer Vergiftung nicht ganz ausschliessen.

Die von Van de Berghe gemachte Entdeckung, dass auch Bröte, bei denen eine Vermischung des verwendeten Mehles mit Kupfervitriol ausgeschlossen war, Kupfer enthielten, erklärte sich aus dem natürlichen Kupferreichtum des Getreides.

Die von Galippe hierüber angestellten Bestimmungen verschiedener Cerealien ergaben ziemlich beträchtliche Mengen Kupfers. Er fand im Kilogramm:

Weizen verschiedenen Ursprungs	5—10	mg	Kupfer
Roggen	5	"	"
Gerste	10,8	"	"
Reis	1,6	"	"
Die Kleie enthält im Mittel	14	"	"
Das Mehl	8,4	"	"

Der Kupfergehalt verschiedener Brotsorten wechselte von 1,5—8 mg in einem Kilo. Es ist also danach der vielfach gezogene Schluss, dass bei einem Kupfergehalte des Brotes dem Teig Kupfersulfat zugesetzt sei, nicht ohne weiteres zulässig.

In späteren Untersuchungen findet derselbe Autor in unverfälschtem Getreide 0,003—0,01 g Kupfer per Kilo, wovon die Kleie regelmässig mehr enthielt als das Mehl. Im Brot findet Galippe 0,0015—0,0044. Er glaubt, dass das Kupfer entweder im Boden präexistiere und von den Pflanzen aufgenommen werde, oder durch die Behandlung der Aussaat mit  $\text{CuS}$  in den Boden gelange.

Ferner gelangt, wie gesagt, Kupfer in den Organismus infolge der Kupferung der Konserven.

Nach Gautier (Des conserves alimentaires revendues au cuivre. Ann. d'hyg. publ. III. Ser. No 1) besteht eine von über  $\frac{9}{10}$  aller Konservenfabrikanten geübte Methode, den präservierten Gemüsen, speziell Erbsen und grünen Bohnen, dadurch das frische Aussehen zu bewahren, dass man sie unmittelbar vor dem Einschluss in die Büchsen in ein Bad von schwefelsaurer Kupferlösung eintaucht.

Solche mit Kupfersalzen grüngefärbte Gemüse analysierte Charles (Journ. de Pharm. et de Chim. 1887) und fand in seinen Bestimmungen an Kupfersalzen in 1 kg Erbsen 0,0163 g Kupferoxyd, in Bohnen ca. 0,01 g Kupferoxyd.



Auf die Frage, in wie weit dieses Verfahren gesundheits-schädlich sei, giebt Gautier mit Bouchardat folgende Antwort; Kupfer existiert in der Körperökonomie und in vielen Nahrungsmitteln konstant und zwar nicht selten in grösserer Quantität als in den so behandelten Konserven.

Galippe fand in einer Reihe von frischen und nicht frischen Gemüsen Kupfer, und zwar in Karotten Spuren, in Kartoffeln, Erbsen und Linsen 0,0018—0,0068 g. Nach neueren Versuchen scheinen die auf diese Weise genossenen Dosen unschädlich zu sein; es fragt sich nur, in wie weit sie es sind bei länger fortgesetztem Gebrauch. Obgleich dieser letzte Punkt nun noch nicht entschieden ist und die Begutachter im Prinzip gegen die Kupferung der Präserven sind, halten sie es doch der Industrie gegenüber und bei der relativen Geringfügigkeit der zu besorgenden Schädlichkeit für geboten, das Verfahren einstweilen in gewissen Grenzen zu dulden. Um den Gemüsen den vollen Anschein von Frische zu bewahren, genügen 18 mg Kupfer auf 1 kg Gemüse (6 mg auf eine kleine Büchse). Diese Quantität ist kaum erheblicher, als sie sich in manchen Getreidearten findet, und geringer als die, welche die mittleren Chokoladensorten enthalten.

Die Autoren sind der Ansicht, dass die Bleiverschlüsse der Konservenbüchsen viel häufiger als die angeschuldigte Präservationsmethode zu üblen Erscheinungen Anlass geben. Man könne in Verbote dieser Verschlussmethoden gar nicht strenge genug gegen die Fabrikanten vorgehen, da sie eine unzweifelhafte und gar nicht übersehbare Gefahr für die Konsumenten darstellen.

Ein von Pasteur hierüber gefälltes Urteil findet sich in den Jahresberichten über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin (Jahresbericht 1887. Bd. I): „Pasteur, amtlich beauftragt festzustellen, ob die Konserven von grünen Erbsen mit Kupfersalz gefärbt seien, konstatiert, dass alle Erbsen, welche nicht gelblich aussehen, sondern eine grüne Farbe hätten, wie frische Erbsen, Kupfer enthielten; dasselbe war in den Erbsen selbst, weniger in der dieselben umgebenden Flüssigkeit enthalten, und die Menge betrug bis zu 1:1000 des Gewichtes der Erbsen. Wenn auch Kupfer weniger giftig zu sein scheint, als man angenommen hat, so ist es doch geraten, die Anwendung der Kupfersalze zum Färben der Konserven gänzlich zu verbieten oder von den Fabrikanten zu verlangen, dass sie auf die Büchsen

schreiben: „Konservierte Erbsen, gefärbt mit Kupfersalz.“

Auch Lehmann ist gegen die Konservierung durch Kupfer. Obgleich er die Ansicht hat, dass die Gefährlichkeit der Kupferbeimischung übertrieben werde, wünscht er gleichwohl vom hygienischen Standpunkte ein Verbot der Kupferfärbung von Gemüsen, da weder Haltbarkeit noch Geschmack der Konserven gewinne und dieselben nicht grüner wie frische Gemüse auszusehen brauchten. Kupferzusatz zum Brot sei stets zu verbieten, weil die Gefahr des Zusatzes zu grosser Kupfermengen vorliege, verdorbenes und schädliches Mehl hierdurch backfähig gemacht und ein vermehrter Wasserzusatz von 6—7% möglich werde. Kupfergeschirre sollten nicht zum Aufbewahren fetter, saurer oder gesalzener Speisen dienen.

Wir kommen nunmehr zur physiologischen Wirkung der Kupfersalze. Alle löslichen Kupfersalze gehen gleich den Salzen der übrigen Metalle chemische Verbindungen mit den Eiweisskörpern ein. Auf die unverletzte Epidermis üben sie keine Wirkung aus und können auch von derselben nicht resorbiert werden. Dagegen können sie sowohl mit den Eiweisskörpern der Sekrete, wie mit denen der Schleimhäute obige Verbindungen eingehen und wirken dann, wie verdünnte Bleipräparate, zusammenziehend auf Zellen und Gefässwandungen und dadurch sekretionsbeschränkend und entzündungswidrig; in konzentrierter Lösung ätzend. Auf Geschwürsflächen wird — wie durch Blei — so auch durch Kupferlösungen die Sekretion beschränkt; die Geschwüre werden trockner und heilen leichter.

Innerlich eingenommen bewirken kleine verdünnte Mengen (bis 0,03 g) ausser dem zusammenziehenden Geschmacke Abnahme des Appetits und Verstopfung. Grössere Mengen (im Mittel 0,2 g) bewirken Ekelgefühl, Erbrechen und Durchfälle. Dieses Erbrechen darf man auf eine periphere Reizung der Nerven der Magenschleimhaut zurückführen und als ein reflektorisches betrachten.

Dass Kupferlösungen vom Magen und Darm aus in die Blutbahn aufgenommen werden können, ist sicherlich bewiesen; ja man hat aus dem häufigen Nachweis des Kupfers im menschlichen Organismus den Schluss gezogen, dass es ein normaler Bestandteil desselben sei. Lossen jedoch hat den Nachweis geliefert, dass sich nur dann Kupfer findet, wenn vorher kupferhaltige Speisen (z. B. aus kupfernen Geschirren) genossen wurden.

Die Ausscheidung des Kupfers erfolgt durch die Galle und die Darmdrüsen, zum kleineren Teil durch den Harn; in ganz geringem Masse scheint auch eine Ausscheidung durch die Speicheldrüsen zu erfolgen.

Die Wirkungen, die das Kupfer hervorruft, wenn es in die Blutbahn gelangt ist, sind am besten aus den Tierversuchen zu erkennen, bei denen den Tieren essigsaures Kupferoxyd teils direkt ins Blut injiziert, teils in den Magen eingeführt wurde mit nachfolgender Unterbindung des Oesophagus, um Erbrechen zu verhindern.

Die allgemeine Kupferwirkung ist vorzüglich auf die Muskulatur des Rumpfes und des Herzens gerichtet. Harnack hatte bei Einverleibung eines Doppelsalzes, des weinsauren Kupferoxydnatriums, die folgenden Ergebnisse: Bei Fröschen tritt schon wenige Stunden nach einer subkutanen Gabe von 0,0005 bis 0,0007 g (auf Kupferoxyd berechnet) nach vorausgegangenem Zittern vollständige Muskellähmung ein; die Reizbarkeit der Muskeln geht vollständig verloren, ohne dass Totenstarre eintritt. Bei Warmblütern tritt Unsicherheit in den Beinen, Schwäche, endlich vollständige Lähmung derselben ein. Herzschläge und Atmungsbewegungen werden ausserordentlich schwach und langsam, um bald ebenfalls zu erlöschen; die Pupillen werden erweitert. Während die direkte Muskelreizung vernichtet ist, scheint die Sensibilität und die Funktion des Centralnervensystems bis zum Herztode fortzubestehen.

Bei subkutaner Einspritzung werden Kaninchen durch 0,01 bis 0,013 g, Hunde durch 0,025 g des Oxydes getötet. Roger (Roger, Note sur les propriétés toxiques des sels de cuivre. Rev. de méd. 1887.) schreibt über den Verlauf der eintretenden Lähmung:

„Die Kupfersalze erzeugen, direkt in die Blutbahn gebracht, paralytische Zustände, welche bei höher organisierten Tieren einen regelmässig aufsteigenden Weg nehmen und dem Leben durch Hemmung der Atmung ein Ziel setzen. Die Kontraktilität der Muskeln geht schnell verloren, aber es sind zuweilen Begleiterscheinungen von Seiten des Nervensystems vorhanden, die das Kupfer nicht als ein ausschliessliches Muskelgift betrachten lassen.“

Auch Köck (Ueber die physiologische Wirkung des essigsauren Kupferoxyds. Dissertation, München 1873.) experimentierte mit dem Kupfer. Er kommt bei seinen Versuchen mit dem neutralen essigsauren Kupferoxyd, das

er direkt ins Blut injicierte, zu den folgenden wichtigen Schlüssen:

„Das neutrale essigsaure Kupfer ergreift sicher die abdominalen Ganglien des Sympathicus und Vagus; Magen und Darm, Leber und Milz sind dabei afficiert; daher heftiger Durst, Uebelkeit, Appetitlosigkeit, Abmagerung, Brechwürgen und wirkliches Erbrechen, Bauchschmerzen, Kolik, Durchfall; unterdrückte Gallenbereitung, Gallenstase bis zur Cirrhose der Leber, Icterus.

Auf Herz und Lunge wirkt es in der Weise, dass der linke Herzmuskel nach längerer Einwirkung des Giftes hypertrophisch wird, jedoch in mässigem Grade; mit ihm werden auch die Nieren ergriffen, daher schon nach verhältnismässig kurzer Zeit Spuren von Eiweiss im Harn, Unterdrückung der Harnsekretion; in dieser Beziehung ist Cuprum verwandt mit Arsenik und Aurum, während Phosphor Eiweiss im Urin macht durch Stauung vom rechten Herzen.

Aus dem Sektionsbefunde der Lungen, die nur mässig hyperämisch, oft ganz normal waren, lässt sich auf eine spezifische Wirkung nicht schliessen; die Erscheinungen von Schweratmigkeit, Engbrüstigkeit, Atemversetzung bis zur Erstickung, Luftschnappen, Atemkrämpfe, frequentes, hörbares Atmen müssen als Wirkung auf die Innervation von Seiten des Kupfers betrachtet werden.

Die Hauptwirkung des Giftes ist aber gewiss das Ergriffenwerden der motorischen Nerven: Krämpfe der Glieder mit der Nachwirkung der Schwäche, Erschlaffung und Lähmung derselben und des ganzen Körpers, auch Krämpfe im Unterleibe und in den Bauchmuskeln. —

Auf das Gehirn scheint es keinen Einfluss zu haben, wenigstens nicht in allen Fällen, sicher jedoch auf das Rückenmark und seine Häute, welche in den Sektionen teilweise verändert gefunden wurden; in letzter Beziehung ist es verwandt mit Stramonium, Atropin, Argentum nitricum, aber ganz entgegengesetzt dem Arsenik, der die sensitiven Nerven ergreift.“

Die Frage über den Grad der Giftigkeit des innerlich gegebenen Kupfers wurde in Frankreich von Galippe angeregt und führte dort sowohl wie in Italien zu einer Anzahl von Arbeiten, die indessen eine Verständigung über diese Frage anfangs noch nicht anzubahnen vermochten.

Galippe (*Etude toxicologique sur le cuivre et ses composés. Gaz. hebdom. de méd. et de chir.* 38 p. 598)

behauptete die Ungiftigkeit kupferner Geschirre, weil die Beimischung von Kupfer und Kupferoxyd ausser unbedeutendem Erbrechen und Durchfall keine Störung des Befindens und der Ernährung bewirke. An sich und Anderen konnte er durch die länger als einen Monat fortgesetzte Zufuhr von Speisen, die mit oder ohne Essig in kupfernen Gefässen gekocht waren und in solchen teilweise 24 Stunden gestanden hatten, keinen schädlichen Einfluss des Kupfers nachweisen. Dasselbe behauptete er in Bezug auf viele von ihm untersuchte Kupfersalze, das neutrale und basische Acetat, das Citrat, Tartrat, Sulfat, Lactat, Karbonat, Oxalat und Chlorkupfer.

Die Leber der damit wochen- und monatelang gefütterten Hunde, die ausser etwas Diarrhoe und Vomitibus keinerlei Störung gezeigt hatten, enthielt stets reichlich Kupfer (0,2—0,31 g). Von dreibasischem Kupferacetat konnte er den Tieren 1,7 g pro die einbringen, ohne dass Erbrechen und Diarrhoe eintraten, und vielleicht hätte er noch mehr ohne jeden Schaden geben können, wenn nicht die Tiere bei diesen Versuchen nach einiger Zeit die kupferhaltige Nahrung absolut verweigerten.

Feltz und Ritter (*Expériences sur l'empoisonnement aigu par le sulfate de cuivre*) stellten gleichfalls ausgedehnte Versuche über die Wirkung der Kupferverbindungen, insbesondere über die des schwefelsauren und essigsauren Kupferoxyds an. Beim Sulfat fanden sie, dass Frösche in Lösungen von 1% innerhalb 12—15 Stunden, in solchen von  $\frac{1}{10}$  % in 24—36 Stunden starben. Tauben starben nach 6tägiger Fütterung mit Getreide, welches mit 10% Kupferlösung behandelt war. Bei Kaninchen wirken 0,25 bis 1,0 g pro Kilo tödlich in 3—12 Stunden; im Magen finden sich rote verschorfte Stellen.

Bei Hunden bedingen interne Dosen von 0,1 pro Kilo in 10% Lösung nur ausnahmsweise den Tod nach vorausgehenden blutigen und serösen Entleerungen nach oben und unten. Auch mehrmalige Darreichung grösserer Dosen des *Cuprum sulfuricum per os* hat bei Hunden keinen anderen Effekt. Der Urin enthält bis zum 3. Tage viel Kupfer, das sich auch in der Leber in nennenswerter Menge fand.

Kupferacetat (Feltz, *Empoisonnement aigu par l'acétate de cuivre*) tötet Hunde zu 0,5—1,0 pro Kilo schon in 6 bis 10 Stunden unter analogen Erscheinungen, zu denen noch Tenesmus kommt nebst terminalen Krämpfen und erheb-

lichem Sinken der Eigenwärme. Bei gefülltem Magen werden selbst 0,5—0,75 pro Kilo ohne bedeutende Störungen vertragen.

Unter allen Salzen schien das Cupr. sulf. ammoniacale am giftigsten zu sein, indem schon eine 0,172 g Kupfer entsprechende Gabe dieses Salzes Hunde töten kann; auch hier resultiert hämorrhagische Entzündung und Abstossung des Epithels der Magen- und Darmschleimhaut. Leber und Nieren enthalten reichlich Kupfer.

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Feltz und Ritter dadurch, dass sie eine grosse Differenz der Wirkung des löslichen und unlöslichen Kupferalbuminats darlegen, indem das erstere, erhalten durch Verbindung von Eiweiss mit Cupr. sulf. ammoniatum, in Dosen von 0,44 Kupfergehalt pro Kilo des Körpergewichts, Hunde in 24 Stunden tötet und, zu 0,15 wiederholt gegeben, schwere Vergiftungserscheinungen und den Tod herbeiführt, während das unlösliche Kupferalbuminat, durch Fällen von Kupfersulfat mit Eiweiss erhalten, in wiederholten Gaben von 0,8 Kupfergehalt niemals mehr als Erbrechen hervorruft.

Im Gegensatz hierzu steht die Beobachtung Rabuteaus (Rabuteau, Sur la localisation de cuivre dans l'organisme après l'ingestion d' un sel de ce metal. *Compt. rend. LXXXIV*, 8 p. 356), der in der Leber einer Frau, die in 122 Tagen 43 g Cupr. sulf. ammoniatum gegen Epilepsie innerlich genommen hatte und drei Monat nach der letzten Dosis gestorben war, nahezu 23—24 cg Kupfer nachwies.

Burq und Ducom (*Recherches sur l'action physiologique du cuivre et de ses composés. Arch. de Physiol. norm. et path.*) gelangten bei Fütterungsversuchen an Hunden zu dem Schlusse, dass metallisches Kupfer und seine Oxyde in Gemengen von Fetten, Eiweiss- und Zuckerstoffen keine schweren Vergiftungserscheinungen erzeugen, dass bei längerer Zufuhr das Allgemeinbefinden normal bleibt und das Körpergewicht sogar zunimmt. Ebensowenig treten bei Darreichung von Kupfer, in Form von Grünspan, schwere Intoxikationserscheinungen auf. Lösliche Salze (Acetat, Sulfat etc.) werden in steigenden Gaben von 0,1—1,0 pro die leicht vertragen. Tagesgaben von 2,0—4,0 g führen zu Erbrechen und bei fortgesetzter Anwendung zu Diarrhoe und rapider Abmagerung.

Spätere Arbeiten von Burq und Ducom führten zu ähnlichen Resultaten, wie die Galippes. Sie bestätigten

die folgenden Sätze. 1) Sowohl das fein verteilte metallische Kupfer, als auch reine Sauerstoffverbindungen, mit Eiweisskörpern vermischt, können Tieren lange Zeit in grossen Mengen unbeschadet ihres Allgemeinbefindens gereicht werden. Die zu den Fütterungsversuchen dienenden Hunde erbrechen und laxieren einige Male, magern jedoch nicht ab, sondern können sogar eine gewisse Zunahme des Fettpolsters zeigen.

2) Grünspan in den Mengen, wie er sich im Hundefutter, das in unverzinnten Kupfergefässen gekocht und 24 Stunden aufbewahrt worden ist, vorfindet, ruft bei Hunden die bedrohlichen und gemeinhin auf Kupfervergiftung bezogenen Erscheinungen niemals hervor.

3) Bei allmählicher Steigerung der Gabe von 0,1 auf 1,0 g pro die werden lösliche Salze von Hunden Monate lang vertragen, wenn man die Salze in Futterbrei eingehüllt in den Darmkanal bringt. Auch wenn die Dosis auf 2 ja 4 g pro die erhöht wird, leidet anfänglich die Gesundheit der allerdings 1—2 Stunden nach der Mahlzeit erbrechen und auf diesem Wege mehr oder weniger erhebliche Massen Cu wieder hinausbefördernden Hunde nicht merklich. Später aber tritt, wenn die grossen Dosen noch weiter gegeben werden, ein Zeitpunkt ein, wo die Tiere den kupferhaltigen Brei nicht mehr nehmen, von Diarrhoe ergriffen werden, schnell abmagern und sterben. Von 8 Hunden starben drei, zwei wurden im Zustande der Abmagerung getötet, drei überlebten und erholten sich wieder vollständig.

Zum Schlusse berichtet Burq noch von einem in einer Kupferfabrik gehaltenen Hammel, der mehrere Jahre hindurch den Kupferdämpfen und dem Staube der Werkstatt derartig ausgesetzt war, dass seine ganze Wolle Grünspanfärbung angenommen hatte; obschon er stets das zum Reinigen des Kupfers dienende, tiefgrün gefärbte Wasser mit Begier trank, zeigte er dennoch tefflichen Ansatz von Fett und Fleisch und bot keinerlei krankhafte Erscheinungen dar.

Ein Forscher, der gleichfalls viel mit dem Kupfer experimentierte, Toussaint (Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medicin XII. p. 228. 1857), stellte an sich selbst und anderen Personen eine Reihe von Versuchen an, denen wir folgendes entnehmen.

Metallisches Kupfer in Stücken verschluckt, bringt nicht die geringsten toxischen Wirkungen hervor und wird

ohne Beschwerden durch den Stuhl oder durch Erbrechen entfernt.

Regulinisches Kupfer in feinsten Pulverform, durch Wasserstoff reducirt, wurde ohne unangenehme Erscheinungen vertragen, obwohl Toussaint bei einem Versuche Limonade mit Citronensaft, bei einem anderen Essigpflaumen nachgegessen hatte.

Kupferoxyd nahm T. 14 Tage lang früh und abends, von 2 auf 8 g steigend, bemerkte aber weder Durchfall noch Heisshunger, wohl aber starken Kupfergeschmack.

Vom schwefelsauren Kupferoxyd wurden einen Monat lang täglich 1, dann 2 g in Pillen ohne allen Nachteil genommen. Nur bei nüchternem Magen erregte es Uebelkeit.

Neutrales essigsaures Kupferoxyd nahm Toussaint 6 Wochen lang alle Morgen und Abende zu 1 g in Pillen, ohne irgend welches krankhafte Symptom zu verspüren. Nur der Kupfergeschmack trat nach den ersten 2 Pillen ein und dauerte bei diesem und anderen Präparaten, mit Ausnahme des stearinsäuren Kupfers, anhaltend fort. Bei einem Kranken, der an einem tiefen Frostgeschwür litt, im übrigen aber ganz gesund war, riefen 272 g essigsaures Kupferoxyd, die derselbe in 21 Tagen verbrauchte, keine Beschwerden als einige Male Uebelkeit hervor. Im Harn war Kupfer leicht durch Hineinlegen von Stahl zu entdecken.

Von salpetersaurem Kupferoxyd vertrug ein an hartnäckigen Frostgeschwüren leidender Kranker in 25 Tagen 307 g, an einem Tage 26 g ohne weitere Beschwerden als eine mässige Vermehrung des Stuhls.

Ebensowenig rief das schwefelsaure Kupferoxydammoniak, das T. gegen Epilepsie benutzte (in einem Falle bei einem schwächlichen Manne in 39 Tagen 170 g) Erscheinungen von Kupfervergiftung hervor. Nur bei einem Individuum etwas vermehrter Stuhl und einige Male Uebelkeit.

Das milchsäure Kupfer, von dem Toussaint binnen 8 Tagen 60 g nahm, wirkte nicht intensiver als andere Kupferpräparate.

Von den unlöslichen Kupferverbindungen wurde das kohlen-, phosphor- und oxalsäure, das Schwefel- und Jod-Kupfer untersucht und gleichfalls deren Unschädlichkeit nachgewiesen.



Eine vergleichende Zusammenstellung der Kupferpräparate ergibt nach Toussaint: Schwefelsaures Kupferoxydammoniak erregt Erbrechen in der Gabe von 7 g, Jodkupfer 8 g, phosphorsaures Kupfer 10 g, kohlen-saures 10 g, salpetersaures und essigsäures 14 g; sie werden jedoch in geteilter Gabe pro Tag in weit grösserer Dosis ohne Nachteil vertragen. Toussaint, der über 6 Monate lang täglich Kupferpräparate nahm, befand sich vollkommen wohl. Gleichzeitig genossene Speisen, selbst das Milchsäurehaltige Sauerkraut, übten keinen Einfluss auf die Wirkung des Mittels aus.

Die unlöslichen Kupfersalze sind nicht gleich den löslichen im Harn zu finden.

Symptome, die als Folgeerscheinungen von Kupfergebrauch aufgeführt werden, Schmerzhaftigkeit des Unterleibs gegen Berührung, häufiges Erbrechen, deutliche Fieberbewegungen u. s. w. wurden nicht beobachtet. Dass Kupfer in einzelnen, nicht in allen Fällen, wo es in relativ grosser Dose genommen wurde, den Tod herbeigeführt habe, ist nicht zu bestreiten, dass es aber die Gesundheit zerstören und ein andauerndes Siechtum herbeiführen könne, muss nach T. ganz geleugnet werden. Erfolgt nach sehr grossen Dosen der Tod nicht, so kehrt die Gesundheit bald vollständig zurück.

Obgleich es sich aus dem Gesagten a priori ergibt, dass auch Kupfergeschirre der Gesundheit nicht nachteilig sind, so hat doch T. eine Reihe von Versuchen mit Essigsäure, Wein, Milch, Bier, Kaffee, Chokolade, Wasser und verschiedenen Speisen angestellt, die er in Kupfergeschirren kochte, resp. nach dem Erkalten stehen liess und dann an sich und Anderen erprobte, und er ist dabei zu folgenden Resultaten gelangt. 1. Ein grosse Anzahl von Genussmitteln kann in reinen kupfernen Geschirren ohne Nachteil für die Gesundheit gekocht werden, sobald sie nach dem Kochen sofort entfernt werden. 2. Essig und andere Pflanzensäuren, sowie Kochsalz lösen während des Kochens Kupfer auf, jedoch in so geringer Menge, dass diese der Gesundheit nicht nachteilig werden kann. 3. Dagegen lösen säurehaltige Genussmittel durch Erkalten in kupfernen Gefässen grosse Mengen Kupfers auf, welche toxische Erscheinungen, aber nie den Tod herbeiführen können. Toussaint sagt: „Der Nervus vagus ist ein zu guter Wächter; es tritt sofort Erbrechen ein, wenn grössere

Dosen Kupfersalze in Speisen enthalten sind; das Weiteressen verbietet sich dann von selbst.“

Mit einem löslichen Kupfersalz, dem Albuminat, experimentierte Roger (Note sur les propriétés toxiques des sels de cuivre par Roger. Revue de méd. VII. 11 p. 888); er fand, dass die Injektion einer Lösung direkt in die Blutbahn den Tod des Versuchstieres zur Folge hatte. Innerlich dargereicht werden die Kupfersalze dagegen sehr gut vertragen. Die Ursache hierfür sieht er darin, dass ein grosser Teil des per os eingeführten Kupfers wieder erbrochen wird, während das zurückgebliebene Kupferalbuminat im Magen mit den Speisen, besonders mit Zucker, unlösliche Verbindungen eingeht. Aber auch wenn dies nicht geschieht, wenn das Kupfer resorbiert wird, so gelangt es nicht sofort in die Blutbahn, sondern es wird von der Leber aufgehalten und zum grössten Teile durch die Galle wieder ausgeschieden. Diesen Einfluss der Leber konnte Roger auch durch das Experiment nachweisen, indem bei einer Injektion der Kupferlösung in die Darmgefässe die tödtliche Dosis doppelt so gross war wie bei der Injektion in die peripherischen Gefässe.

Nach Lehmanns Darlegungen (Münchn. med. Wochenschr. 1891 No. 35, 36) können schwere akute Kupfervergiftungen kaum entstehen, höchstens könnten bei geschwächten Individuen infolge des Erbrechens gefährliche Zustände eintreten. Chronische Kupfervergiftungen sind selbst bei Kupferarbeitern nicht sicher konstatiert. Diesbezügliche Versuche Lehmanns sprechen gegen die Möglichkeit des Vorkommens einer solchen chronischen Vergiftung im Haushalte. Die von ihm untersuchten Speisen und Getränke zeigten im allgemeinen nur geringe Kupfermengen. Als die grösste Kupfermenge, die man den Nahrungsmitteln zusetzen und in einer Mahlzeit geniessen könne, ohne dass dieselben durch das Auftreten des spezifischen Kupfergeschmacks ungeniessbar wurden, fand L.

in 300 ccm Suppe	20 mg
in 1 l Wein, der in Kupfer stand,	50 mg
in 50 ccm Essig, der in Kupfer stand,	10 mg
in 50 g Fett, das zum Braten diente,	5 mg
in 200 g sehr stark gekupfelter grüner Erbsen	50 mg
in 500 g sehr stark kupferhaltigen Brotes	60 mg.

Mithin könne man im schlimmsten Falle höchstens 195 mg in einer Mahlzeit erwarten, während unter Umständen bis 1 g  $\text{Cu SO}_4$  (= 250 mg Cu) pro die ärztlich

verordnet würde. Bei gerichtlicher Untersuchung von Vergiftungsfällen sei nachzuweisen, dass mindestens 200 mg Kupfer von dem Vergifteten genossen seien, um die Annahme einer schweren Kupfervergiftung zu rechtfertigen; als Todesursache gesunder Erwachsener seien mindestens 1200 mg Kupfer erforderlich. Notwendig sei es in allen derartigen Fällen, dass Arzt und Chemiker besonders auf Ptomaine und Toxine fahndeten.

Meyerhardt (Studien über die hygienische Bedeutung des Kupfers. Dissert. 1890. Würzburg), Kant (Experimentelle Beiträge zur Hygiene des Kupfers. Dissert. 1890. Würzburg) und Mock (Untersuchungen über die Bedeutung des fettsauren Kupfers. Dissert. 1890. Würzburg) bringen Beiträge, wonach sie die von Lehmann verfochtene Anschauung teilen, dass schwere Vergiftung durch saure Flüssigkeiten bzw. Fette, die in kupferhaltigen Geschirren gekocht wurden, nicht möglich sei. Meyerhardt schliesst aus Versuchen an sich selbst, dass fortgesetzte Dosen von 20 mg Kupfersulfat pro die für den Menschen völlig unschädlich seien. Kant stieg bei Selbstversuchen mit Kupferacetat von 16 mg (= 4 mg Cu) bis nahezu auf 95 mg (= 30 mg Cu) und konsumierte im Laufe von 51 Tagen im ganzen 32,84 g (= 10,40 g Cu), nahm auch später noch in grünen Bohnen 0,48 g Sulfat, ohne Gesundheitsstörungen zu verspüren. Auch bei Katzen sah Kant nach Einfuhr erheblicher Mengen von Kupfersalzen ausser anfänglicher Zunahme und späterer Abnahme des Gewichts keine Befindungsänderungen.

Nicht anders wie das Acetat verhält sich nach Mock das fettsaure Kupfer, das am reichlichsten entsteht, wenn Butter in Kupfer- oder Messinggefäßen über 110° erhitzt wird, oder wenn Fett mehrere Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur in solchen Gefäßen aufbewahrt wird.

Die Forschungen der jüngsten Zeit, die von Filehne angestellt wurden, brachten ein Resultat zu Tage, das als gänzlich verschieden von den früheren Ergebnissen sich zeigte.

In toxikologischer Hinsicht fand Filehne (Deutsche mediz. Wochenschrift 1895. No. 19) eine vollständige Uebereinstimmung zwischen dem Kupfer und den übrigen Schwermetallen: die Schädigung des Blutes, den fettigen Zerfall der Leberzellen, die Wucherung des Bindegewebes in der Leber, Tendenz zum Ikterus, Degeneration der Zellen in den Nierenkanälchen, sogenannte Stauung

in der Grenzschrift. Diese Veränderungen sind jedoch nur in den Fällen mehr oder weniger ausgebildet zu erkennen, in denen die tödtliche Dosis erst nach geraumer Zeit, nach mindestens 24 Stunden, den Tod herbeiführt. Tötet eine grosse Giftgabe bereits innerhalb einer Stunde, so können alle Zeichen materieller Veränderung fehlen. Fälle, in denen die tödtliche Dosis den Tod erst nach 24 Stunden herbeigeführt hatte, lassen bereits die genannten Veränderungen mehr oder weniger ausgebildet oder doch wenigstens angedeutet erkennen: z. B. nach subkutaner Injektion: die für Blutgifte charakteristischen kleinen Blutungen in der Magenschleimhaut, die (auf Gefässverlegung beruhende) Stauung in der Grenzschrift der Nieren; in mikroskopischen Osmiumpräparaten erscheint eventuell die Niere noch ganz frei, aber die Leberzellen der Acinus-peripherie zeigen bereits fettige Degeneration, während die centralen Partien noch normales Aussehen haben. Sehr stark sind alle diese Veränderungen bereits ausgebildet, wenn der Tod erst 48 Stunden nach der (einmaligen) tödtlichen Dosis eintritt. Schon makroskopisch erscheint die Leber verändert. Sie ist teigig, schlaff, auf dem Querschnitt erscheint sie trübe; die interlobulären Züge sind deutlicher als normal, das Gebiet der interlobulären Venen mehr bräunlich, das übrige mehr hell. Mikroskopisch im ersteren Gebiete durchgehends Trübung, zuweilen schon grössere Fetttröpfchen, viele Leberzellen hier schon undeutlich contourniert; im Gebiete der interlobulären Venen sind die Zellen durchweg scharf contourniert und nur wenig oder gar nicht getrübt; dagegen findet sich hier oft reichlich gelbes Pigment, teils in feinen, teils in gröberen Körnern. Die Niere zeigt schon alle Kennzeichen der Metallniere.

Die Glomeruli sind durchgehends frei (nur in Osmiumpräparaten erscheinen einige wenige Glomeruli wie ganz fein bestäubt). Die Degeneration der Epithelzellen findet sich hauptsächlich nur in der Rinde; neben schwer veränderten, mit grossen Fetttröpfchen erfüllten, gewundenen und geraden Kanälchen viele noch wenig veränderte; in der Rinde auch viele Pigmentkörnerchen; im Mark nur wenig Pigment, kaum erkennbare Degeneration. Nebenniere: enorm verfettet. Der Harn enthielt zuweilen Blutkörperchentrümmer.

Am meisten fiel die grosse Anämie sämtlicher Gewebe und Organe und das Verhalten nach Osmiumfärbung auf. Nach Osmiumeinwirkung zeigten die Leberschnitte

um die Interlobulargefässe reichliche Rundzellen und junges Bindegewebe, proliferierte Gallengänge nach Art der biliären Cirrhose; in der Peripherie dieser Gebiete zahlreiche durch Osmium dunkelbraun gefärbte Kügelchen von verschiedener Grösse, von feinsten Körnchen bis zur Grösse der Rundzellen. Von hier aus zieht sich die Kügelchensammlung bis in die Lobuli hinein, die aber zum grössten Teil von ihnen frei sind, ob schon man in vielen Läppchen zwischen den Leberzellen geschlängelte Züge von feinen, durch das Osmium gefärbten Körnchen sieht.

Nieren (mit Osmium): Die Rinde durchgehends dunkel; die geraden Harnkanälchen zeigen in der ganzen Länge sehr reichlich dunkelbraune Kügelchen von der Art und Beschaffenheit, wie oben für die Leber angegeben. Ausserdem zwischen und in den Zellen ebensolche in Gestalt feinster Körnchen und solche, auch in Zügen angeordnet in dem Bindegewebe zwischen den Harnkanälchen. In der Rinde „Vacuolen“, die sich gleichfalls in den Osmiumpräparaten der Leber deutlich zeigten. Die Glomeruli durchgehends heller, weniger als die Kanälchen gefärbt, die Epitheleinfassung der Glomeruli stark dunkelbraun gefärbt.

Harnack bezeichnet für Kaninchen 0,05 CuO (in Form des Natriumdoppelsalzes) bei subkutaner und 0,01—0,015 CuO bei intravenöser Beibringung als eben tödlich.

Nach Filehnes Versuchen sind diese Zahlen viel zu gross. Ein Kaninchen von 2150 g erlag bei subkutaner Applikation nach einer Gabe, entsprechend 0,025 CuO — allerdings erst nach 24—30 Stunden; aber bereits 2½ Stunde nach Injektion war es schon schwach auf den Beinen.

Bei intravenöser Einbringung erwies sich die Dosis entsprechend 0,0035 CuO bei einem Kaninchen von 1300 g als innerhalb 1—1½ Stunden sicher tödlich. Die ersten Symptome, kanguruhähnliche Haltung und Bewegungen, erfolgten sechs Minuten nach Beendigung der Injektion. Nach weiteren 20 Minuten fiel das Tier um. Bei einem anderen, 1400 g wiegenden Tiere war die Dosis entsprechend 0,00175 CuO ohne deutliche Wirkung, und das Tier blieb leben. Zwischen 3 und 5 mg CuO liegt die sicher tödliche intravenöse Gabe für ein mittleres Kaninchen, resp. pro Kilogramm bei etwa 2—4 mg. Sie ist also  $\frac{1}{7}$ — $\frac{1}{4}$  der subkutanen.

Intern wird pro Kilogramm Kaninchen eine einmalige Dosis, welche 0,035 CuO entspricht, noch eben gut vertragen, während bei einer 0,05—0,06 CuO pro Kilogramm Tier entsprechender Gabe (bei gut gefülltem Magen) der Tod sicher eintritt. Die tödliche Interngabe ist also etwa 15mal so gross wie die subkutane.

Für das Kaliumkupfertartrat liegt bei intravenöser Injektion die tödliche Dosis ebenso wie beim Natriumdoppelsalz zwischen 3 und 5 mg Cu für ein mittleres Kaninchen; doch zeigen sich die — übrigens bei beiden gleichen — Symptome (abnorme Beweglichkeit, Diarrhoe, fibrilläre Muskelzuckungen, Schwäche, Umfallen, Lähmung) etwas früher und ausgesprochener beim Kaliumsalz wie beim Natriumsalz. Während also ersteres eher giftiger als letzteres wirkt, ist dies umgekehrt bei den Internversuchen, da doppelt so grosse Gaben Kupfer in Form der Natriumverbindung vertragen wurden, resp. zur Tötung nötig waren, als vom Natriumsalze. Es wurden vom Kilogramm Tier 0,065 Cu in Gestalt des Kaliumsalzes noch ebenso gut vertragen wie 0,03 Cu in Gestalt des Natriumsalzes, von welchem letzteren jene Dosis unfehlbar tödlich gewesen wäre.

Diesbezügliche Versuche ergaben, dass dieser scheinbare Widerspruch darauf beruht, weil das Kaliumkupfertartrat langsamer und geringfügiger resorbiert wird als das Natriumsalz.

Alle diese Versuche waren an den des Brechaktes unfähigen Kaninchen angestellt. Auch der so sehr zum Erbrechen geneigte Hund wurde zum Versuche herangezogen. Als Erbrechen erregende Dosis für einen über 13 kg schweren Hund ergab sich für das Natriumsalz die Menge von 0,06 bis 0,07 CuO. Auch für das Kaliumsalz erwies sich diese Menge als zutreffend. Tägliche Gaben des Kaliumsalzes von 0,03—0,04 Cu-Gehalt verschlang der auf knappe Diät gehaltene Hund zwei Monate lang mit dem Futter, ohne zu erbrechen. Nur hin und wieder verschmähte er trotz Hungers das Futter. Alles in allem hatte er 2 g Cu in 60 Tagen genommen. Die Sektion des getöteten Tieres ergab, wenn auch nicht sehr ausgesprochen, die bereits geschilderten Veränderungen in Leber und Niere. Eine Anämie hatte sich (noch?) nicht entwickelt. Es zeigte sich in der Leber auf Osmium die Braunfärbung (nicht die Schwarzfärbung) der Tröpfchen, auch hier war die Veränderung besonders in der Nähe der Interlobular-

venen. In der Niere waren die Glomeruli fast durchweg intakt. Dagegen war die in vielen gewundenen Harnkanälchen gesehene Trübung und Granulierung und die Dunkelbraunfärbung der Körnchen durch Osmium, wenn schon weniger stark als in der Leber, dennoch hinreichend bemerkenswert.

Andere Versuche (Beiträge zur Lehre von der akuten und chronischen Kupfervergiftung. Zweite Mitteilung von W. Filehne. Deutsche medizinische Wochenschrift 1896. No. 10) betreffen das Cupratin, das F. erhielt, indem er zu Natronalbuminat in der Hitze soviel in Wasser gelöstes Kupfersulfat hinzusetzte, dass auf das Natronalbuminat etwa 8 % Cu kam. Dieser Kupfereiweissniederschlag ist in Wasser etwas löslich, ganz besonders leicht aber auf Zusatz von Natronlauge; aus dieser Lösung wird er durch vorsichtige Neutralisation mit Säure prompt gefällt. Im Ueberschuss der Säure löst sich der Niederschlag wieder. Bei der Verfütterung des Cupratins an Hund und Katzen findet man die ersten Male keine Schwierigkeit. Namentlich in größeren Krümeln dem Fleische beigemischt, wird es prompt verzehrt. Sehr bald bekommen die Tiere aber Widerwillen und lassen das Futter oft unberührt, oder verzehren, vom Hunger getrieben, nur einen Teil. Unvergiftetes Fleisch wurde stets mit grosser Gier gefressen. Ein 7050 g schwerer Hund erbrach auf Gaben von 3 g Cupratin einige Male, meistens nicht. Gaben von über 3 g Cupratin erzeugten fast stets Erbrechen. Der nach mehrtägiger Verstopfung vorgefundene Kot ist schwarz, theerartig und enthält in dem einen untersuchten Falle 98 % des verfütterten Kupfers. Die sich herausstellende Ungiftigkeit des Cupratins am Hunde erklärt sich in diesem Falle daraus, dass diese Verbindung, von der man hätte voraussetzen sollen, dass sie eine gut resorbierbare sei, eine Substanz, die schon im Wasser, in überschüssiger Säure und besonders gut in alkalischer Flüssigkeit löslich ist, dennoch weder im Magen (saure Reaktion), noch im Darne (alkalische Reaktion) zur Resorption gelangt, sondern zersetzt wird, und dass schliesslich das Kupfer als Schwefelkupfer durch den Kot abgeführt wird.

Pathologisch-anatomische Vergiftungsergebnisse fehlten beim Cupratin vollständig.

Während die Cupratine hiernach als ungefährlich bezeichnet werden können, erzeugte wiederum das stearinsäure Kupfer bei länger dauernder — zwei Monate langer —

Verfütterung (im ganzen 3 g Kupfer) bei Hunden die besprochenen Organveränderungen in hohem Masse zu einer Zeit, wo das Allgemeinbefinden, die Munterkeit und Fresslust des Tieres anscheinend noch nicht gelitten hatten. Im Vergleich zu Kupfersulfatgaben mit gleichem Kupfergehalte ist die brechenerregende Wirkung des Stearats, eines geschmacklosen und geruchlosen Salzes, viel weniger prompt. Gaben mit 0,27 Cu wurden ohne Erbrechen vertragen; nach Gaben des Stearats mit einem halben Gramm Cu dauerte es bei einem Hunde von  $6\frac{1}{2}$  kg Körpergewicht vier Stunden, bis Erbrechen auftrat. Auch hier zeigte sich die Erscheinung, dass die Tiere trotz einer geradezu phänomenalen Fressgier sehr bald das stärker kupferhaltige Futter verschmähten.

Das Kupferstearat erzeugte die eben beschriebenen schweren Degenerationen hauptsächlich in der Leber, später auch in der Niere. In der Leber fanden sich massenhaft Pigmentkörnchen; das interlobuläre Bindegewebe war etwas verbreitert. Mit Osmium behandelt zeigten sämtliche Leberzellen äusserst reichliche feinste Körnchen und Kugeln, die schwarz und nicht wie in den früher erwähnten Befunden (nach den weinsauren Doppelsalzen) dunkelbraun waren. Dagegen waren die spärlicheren Körnchen und Kugeln in den Nierenepithelzellen der gewundenen Kanälchen auch hier dunkelbraun. Die Glomeruli waren ganz unbeschädigt.

Eine akute tödtliche Stearatvergiftung bei Hund und Katze bei Darreichung per os herbeizuführen, gelang bei den Versuchen Filehnes nicht; jedoch folgert F., dass bei einer etwa ein Jahr fortgesetzten Stearatfütterung die in dem mitgeteilten Versuch in zwei Monaten bereits recht bedenklich weit entwickelte Degeneration der Leber und bereits begonnene Degeneration der Nieren schliesslich einen mit dem Leben unvereinbaren Grad erreichen könnte, zumal sich die im vorliegenden Falle noch nicht entwickelte Anämie sicher später noch ausgebildet hätte.

In dieser Richtung bedürfen die Versuche Filehnes jedenfalls noch der Ergänzung.

Die mit reinem metallischen Kupfer angestellten Versuche sprachen wiederum für eine relative Unschädlichkeit desselben. Nur bei Kaninchen — also bei Tieren, die des Erbrechens nicht fähig sind — konnte Kupferpulver, in grossen Dosen (0,6 g pro die) gegeben, eine Intoxikation hervorrufen. Die Tiere starben sehr bald.



Anders die Wirkung bei einem  $7\frac{1}{2}$  kg schweren Hunde. Am ersten Tage erhielt derselbe 0,1 Cuprum reductum zu seinem Futter, das er wie gewöhnlich verschlang. Kein Erbrechen erfolgte; das Tier blieb munter. Am nächsten Tage erhielt es 0,2, worauf es sofort erbrach. Dosen von 0,025—0,033 vertrug der Hund meist, ohne zu erbrechen; zuweilen erbrach er nach 0,033, aber nie verschmähte er das gekupferte Futter. Hierin bestand also gegen das Cupratin und Stearat ein wesentlicher Unterschied.

Nachdem nun das Tier in zwei Monaten etwas über 2 g Kupfer verzehrt hatte, wurde es getötet.

Die Sektion und mikroskopische Untersuchung ergaben nur geringe Störungen. Die Nieren sind noch so gut, wie ganz frei; mit Osmium behandelt zeigen die Schnitte zwar in manchen Harnkanälchen eine diffusbraune Färbung, aber keine braunen Körnchen und Kügelchen. Auch die Leberzellen haben nur wenig gelitten: in jeder Zelle sind höchstens zwei bis vier durch Osmium dunkelbraun (nicht schwarz) zu färbende kleine Kügelchen und wenige Körnchen. Das interlobuläre Bindegewebe erscheint nicht verbreitert. Man sieht kleine gelbe Pigmentkörner.

Das Verschlucken des feinen Kupferpulvers stellt demnach zwar immerhin eine Schädlichkeit dar, die jedoch bei weitem nicht an die Gefährlichkeit des Stearats, geschweige denn an die der weinsauren Salze des Kupfers heranreicht.

In der That scheint diese Schädlichkeit des Kupfers für Gewerbetreibende, deren Beschäftigung eine häufige Berührung mit dem metallischen Kupfer sowie dessen Salzen erheischt, und die mit dem Staube und der Hand das fein verteilte Kupfer in kleinen, aber lange Zeit zugeführten Dosen in ihren Organismus aufnehmen, keine sehr grosse zu sein.

Viele Erkrankungen, Gastrointestinalaffektionen und vor allem die Kupferkolik, werden vielfach, als unzweifelhaft durch lang andauernde Einwirkung geringer Mengen Kupfer hervorgerufen, unter dem Namen der chronischen, gewerblichen Kupfervergiftung zusammengefasst.

Die Kupferkolik kommt nach Falck (Virchow, Spezielle Pathologie und Therapie), wie wohl im ganzen selten, bei Leuten vor, welche beim Schmelzen des Kupfers den Emanationen desselben oder bei dem Verarbeiten dieses Metalles und seiner Legierungen dem feinen Staube fort-

während ausgesetzt sind, also vorzugsweise bei Arbeitern auf Kupferhämmern, bei Gelb- und Rotgiessern, Kupferschmieden, Kupferdrehern, Kupferstechern und Kupferdruckern.

Ehe die eigentlichen deklarierten Symptome der Kupferkolik auftreten, bemerkt man an den vorgenannten Arbeitern nicht selten eine Reihe von Erscheinungen, welche der Inkubation des in das Blut gelangten Kupfers parallel gehen und als entfernte Vorläufer der Kupferkolik zu betrachten sind. Das Gesicht, die Haare, Augen und Zähne der den Kupferdämpfen und dem Kupferstaube ausgesetzten Arbeiter nehmen allmählich einen grünlichen Teint an, welcher, wie die chemische Analyse nachweist, von dem in dem Gewebe enthaltenen Kupfer herrührt. In derselben Masse nehmen auch die inneren Organe und Gewebe eine grünliche Farbe an, was am deutlichsten an den Knochen und der weissen Masse des Gehirns zu erkennen ist. Alle Teile des Körpers werden somit von Kupferteilchen geschwängert, so dass es nicht nur gelingt, Kupfer aus den Organen ausziehen, sondern auch aus den tierischen Flüssigkeiten, wie dem Blute, dem Urin, der Galle, dem Speichel u. s. w. Kupfer darzustellen. Meistens klagen die inficierten Arbeiter über Mattigkeit und Entkräftung und offenbaren nicht selten eine gewisse Mutlosigkeit und Depression des Geistes. Wird die Elimination der Kupferpartikel aus dem Körper der Arbeiter aus diesem oder jenem Grunde behindert oder die Zufuhr des Kupfers gesteigert, so entstehen besonders bei prädisponierten Subjekten unter Zunahme der Abgeschlagenheit des Körpers und der Entkräftung mancherlei Leiden, die bei sorgfältiger Behandlung meistens sehr rasch schwinden, ohne zur Kupferkolik zu führen. Bildet sich die Kupferkolik aus, so kommt eine Reihe von Symptomen in Erscheinung: Der bereits abgeschwächte Appetit geht gänzlich verloren, während der Speichel reichlich fliesst. Dazu kommt starkes Aufstossen, Brechneigung und wirkliches Erbrechen, Beklemmung in den Präcordien, Gefühl eines allgemeinen Unwohlseins, Neigung zu Durchfällen. Haben alle diese Symptome längere Zeit, nämlich 1 bis 5 Tage, angehalten und ihre Intensität gesteigert, so tritt gewöhnlich in unmerklichem Uebergange die wahre Kupferkolik ein. Bei ihrem Eintritte verbreitet sich ein Gefühl von heftigem Schmerz gleichmässig über den Unterleib des Patienten, der an Intensität

zunimmt und zeitweilig wieder nachlässt. Mit dem Eintritte der Kolik stellen sich auch häufige Durchfälle ein, die mit den Schmerzen im innigsten Zusammenhange stehen und im allgemeinen solange andauern, als die Schmerzhaftigkeit des Unterleibs anhält. Die Stuhlentleerungen erfolgen gewöhnlich mit jedem Kolikparoxysmus und sind so zahlreich, dass im Laufe eines Tages bis 25 Durchfälle stattfinden.

Die Krankheit dauert gewöhnlich 7—14 Tage und steigt gewöhnlich eben so allmählich zu ihrer Akme auf, wie sie von derselben wieder herabgeht. Die Krankheit endet meistens mit Genesung. Die Kolikschmerzen und Diarrhoeen lassen mehr und mehr nach, der Stuhlgang regelt sich, während sich der Appetit bessert; etwaiges Fieber erlischt allmählich.

Zur Genese der Kupferkolik scheint nun nach Falck (Virchow, spezielle Pathologie und Therapie) „ausser der Einwirkung des Kupfers vor allen Dingen eine bestimmte Prädisposition nötig zu sein, denn viele, den Emanationen des Kupfers ausgesetzte Arbeiter werden von der Kolik niemals erfasst, während andere schon nach kurzer Beschäftigung mit dem Kupfer daran zu leiden haben. Vielleicht sei die Ursache darin gelegen, dass die regelmässige Ausscheidung des in das Blut aufgenommenen Kupfers durch die Nieren und Leber bei manchen Personen behindert ist, und dass demnach eine Akkumulation von Kupfer in dem Körper zu Stande kommt, welche unter den Erscheinungen einer starken Fluxion zu den ersten Wegen zur Elimination und Ausgleichung strebt.“

Dagegen weiss Bailly (Pharm. Jahresb. v. Wiggers u. Husemann, 1874), der drei Jahre Arzt in einer Werkstatt war, wo 500 Arbeiter mit der Anfertigung kupferner Gefässe beschäftigt waren, nichts von einer Kupferkolik oder Gastrointestinalaffektion zu berichten, sondern teilt nur als pathognomisches Zeichen der Kupferwirkung mit, dass wie bei der Bleiintoxikation so auch hier ein Saum am Zahnfleische sich zeige. „Man bemerkt an der Basis der Zähne eine grünblaue Zone, ebenso an den beiden Kinnbacken ein dunkles, allmählich sich verbreiterndes Band, dessen Farbe zwischen grünblau bis dunkelblau schwankt. Dasselbe ist bald am Ober-, bald am Unterkiefer deutlicher. Es fehlt fast immer an den hinteren Backenzähnen, beginnt an den kleinen und wird an den Augenzähnen grösser, um endlich an den Schneidezähnen

seine grösste Ausdehnung zu erlangen. Häufig genügen wenige Tage, um den Saum hervorzurufen, der in anderen Fällen in 2—3 Monaten kaum erkennbar wird und, einmal vorhanden, selbst nachdem die Arbeit mehrere Monate eingestellt wurde, kaum verschwindet.

In keinem Falle trägt das Zahnfleisch selbst Spuren einer Kupferablagerung, sondern in  $\frac{9}{10}$  aller Fälle ist es Sitz einer Entzündung, welche bei älteren Arbeitern Ausfallen der Zähne und bei fehlender Reinlichkeit massenhaften Absatz von kupferhaltigem Weinstein zur Folge hat.“

Ebensowenig hat Chevalier (*Annales d'hygiène* 1847, Nr. 28) bei Kupferarbeitern Vergiftungserscheinungen wahrgenommen, vielmehr befanden sich alle Arbeiter sehr wohl. Auch bei den Grünspanarbeitern konnte er keine besonderen Krankheiten wahrnehmen. Die verschiedenen deshalb befragten Fabrikbesitzer versicherten ihm einstimmig, dass sie an den Arbeitern, welche meist Frauen und Mädchen sind, weder Koliken noch andere besondere Affektionen wahrgenommen hätten; auch erinnerte sich keiner der Aerzte in den von diesen Leuten bewohnten Städten, dass er Kupferkoliken zu behandeln gehabt, während Blei- und Merkurialkoliken häufig vorkämen.

Ebenso war es unmöglich, bei genauer Nachforschung einen merklichen Unterschied in der Lebensdauer derjenigen wahrzunehmen, welche die in Rede stehende Beschäftigung täglich betreiben. In allen bekannten Fabrikorten erfreuten sich die Arbeiter einer vortrefflichen Gesundheit und man sah daselbst mehrere, welche ohne körperliche Gebrechen ein Alter von über 80 Jahren erreicht hatten.

Lewin (*Lehrbuch der Toxikologie*) ist der Meinung, dass es bei Kupferarbeitern eine chronische Kupferintoxikation, die mit der entsprechenden Bleivergiftung in Parallele gesetzt werden könnte, nicht giebt. Er hält es durch die Beobachtungen anderer Untersucher für bewiesen, dass die beständige Einatmung von mit Kupferstaub imprägnierter Luft der Gesundheit nicht nachtheilig sei, zumal nur bei Personen, welche Kupferlegierungen verarbeiten, die genannten krankhaften Veränderungen beobachtet sind. Alle Krankheitserscheinungen seien durch fremde, dem Kupfer beigemischte Metalle, wie Blei, Arsen und Zink veranlasst.

Fassen wir nun alles kurz zusammen, so kommen wir zu folgenden Resultaten:

Eine akute tödtliche Vergiftung lässt sich an Tieren,

die erbrechen können, bei Darreichung per os nicht erzielen. Kleinere Gaben werden gut vertragen, sie vermögen höchstens Uebelkeit und Erbrechen zu erzeugen. Auch grössere Dosen wirken nicht tödlich, da hierbei zwei Schutzmittel vorhanden sind, das Erbrechen und die Leber. Allerdings ist eine gewisse Schädigung nicht ausser Acht zu lassen, indem durch Erbrechen und Durchfall Magen und Darm leicht in höherem Masse gereizt werden können. Namentlich bei schwächlichen Personen können diese Zustände sich zu sehr gefährlichen gestalten; bei letzteren vermögen selbst die kleinen Dosen, wie sie in kupferhaltigem Brote und Gemüse sich vorfinden, ausnahmsweise Störungen der Gesundheit hervorzurufen.

Normaler Weise jedoch ist die geringe Kupfermenge, die durch kupferne Gefässe in die Speise gerät, ebenso wie die des Brotes und gefärbter Gemüse viel zu unbedeutend, um auch nur die geringste Schädigung der Gesundheit zu bewirken.

Trotzdem ist vom hygienischen Standpunkte aus die Verwendung des Kupfers zur Färbung von Gemüsekonserven zu verbieten, da sie keinerlei Vorzug, dagegen die Gefahr des Missbrauchs in sich birgt. Beim Brot ist Zusatz von Kupfer absolut zu verbieten, da auch hier die Gefahr des Missbrauchs vorliegt und sonst das Kupfer dazu dient, verdorbenes Mehl backfähig und einen vermehrten Wassersatz zu machen.

Längere Zeit genommen, scheinen die meisten Kupfersalze auf Leber und Nieren schädigend zu wirken, ohne dass anfangs trotz der schweren Organveränderungen die Tiere bei Lebzeiten etwas Krankhaftes darbieten; erst die mikroskopische Untersuchung enthüllt die Schädigung. Es ist noch zweifelhaft, ob die Degeneration von Leber und Nieren schliesslich einen mit dem Leben unvereinbaren Grad erreichen kann.

In forensischer Beziehung spielen die Kupfersalze nur bei der Selbstvergiftung eine Rolle; wegen des Metallgeschmacks und der eigentümlichen Färbung der kupferhaltigen Speisen ist ein Giftmord durch Kupfer nicht möglich, zumal die Giftmörder das vermeintliche Gift in äusserst konzentrierter Lösung zu verwenden pflegen, so dass das Genossene durch Erbrechen schnell wieder herausbefördert wird.

Das Vorkommen einer gewerblichen chronischen Kupfervergiftung, bei Arbeitern durch Verschlucken des fein-

verteilten Kupfers hervorzurufen, ist sehr zu bezweifeln. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind derartige Erkrankungen den beigemengten Metallen, Arsen, Zink und hauptsächlich dem Blei, das sich fast konstant in ziemlich hohem Prozentsatz im Kupfer befindet, zuzuschreiben.

---

Am Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Strassmann für die Anregung zu dieser Arbeit und für die gütige Durchsicht derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

612.014.46 : 546.56

## **Thesen.**

---

### **I.**

Die Behandlung des Typhus abdominalis durch kühle Bäder verdient vor allen übrigen Behandlungsmethoden den Vorzug.

### **II.**

Bei der Tuberkulose des Peritoneums führt in vielen Fällen die einfache Laparotomie zur Heilung.

### **III.**

Steigern sich bei der recidivierenden Perityphlitis die Symptome von Anfall zu Anfall, so ist die Indikation zur operativen Behandlung gegeben.

---

Arnold Alfred Lebenslauf

## Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, <sup>1</sup>Arnold Koldewey, evangelischer Konfession, Sohn des Gymnasialdirektors Professor Dr. theol. et phil. Friedrich Koldewey zu Braunschweig, wurde am 23. April 1873 zu Wolfenbüttel, Herzogtum Braunschweig, geboren. Seine wissenschaftliche Ausbildung erhielt er auf dem Gymnasium zu Holzminden und auf dem Gymnasium Martino-Katharineum zu Braunschweig, welches letzteres er Ostern 1892 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Am 30. März 1892 wurde er in die Kaiser-Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen zu Berlin aufgenommen, um alsbald vom 1. April bis 30. September 1892 seiner Dienstpflicht mit der Waffe bei dem Garde-Füsiliers-Regiment zu genügen. Am 14. Februar 1894 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 7. Februar 1896 das Tentamen medicum und am 14. Februar 1896 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

v. Bardeleben (†), v. Bergmann, du Bois-Reymond, Dilthey, Engler, Ewald, Fischer, Fritsch, Fränkel, Gerhardt, Goldscheider, Gurlt, Gusserow, Hartmann (†), Hertwig, Heubner, Israel, Jolly, Jürgens, R. Köhler, Köppen, Kossel, Kundt (†), G. Lewin, Leyden, Liebreich, v. Noorden, Olschhausen, Oppenheim, Rubner, Salkowsky, F. E. Schulze, Schweigger, Schwendener, Strassmann, Trautmann, R. Virchow, Waldeyer.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.

Approbation 4. 6. 98, Medizinische Technische  
Prüfung beim 2. General-Lieutenant Inf.  
90, 76 - 25. 8. 98.